

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年 1月11日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-004680

[ ST.10/C ]:

[ JP 2002-004680 ]

出 願 人  
Applicant(s):

中外製薬株式会社

REC'D 23 MAY 2003

WIPO

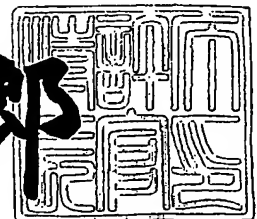
PCT

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3033234

【書類名】 特許願

【整理番号】 F-2824

【提出日】 平成14年 1月11日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07H 17/08  
A61K 31/70

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目4番8号 中外製薬株式会社  
    内

    【氏名】 鎌田 謙次

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内

    【氏名】 平出 暁

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内

    【氏名】 小山 嘉一郎

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内

    【氏名】 清水 仁

【特許出願人】

    【識別番号】 000003311

    【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

    【代表者】 永山 治

    【電話番号】 03-3273-1139

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 046961

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

特 2 0 0 2 - 0 0 4 6 8 0

【物件名】

図面 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

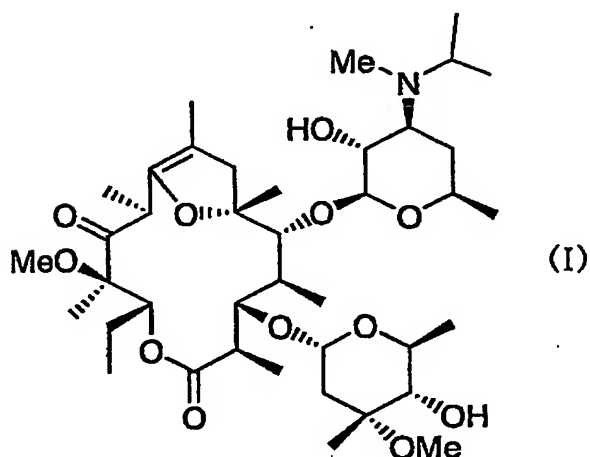
【書類名】 明細書

【発明の名称】 エリスロマイシン誘導体の無水和物／水和物、及び水和物の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により回折角  $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $13.5^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いX線回折ピークを示す式 (I)

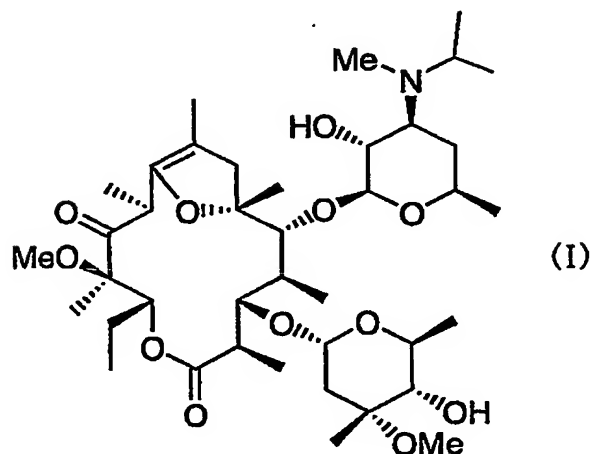
【化1】



で表される化合物の 1/2 フマル酸塩・無水和物。

【請求項2】 Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により回折角  $2\theta = 7.1^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いX線回折ピークを示し、回折角  $2\theta = 13.5^\circ$  には強いX線回折ピークを示さない、式 (I)。

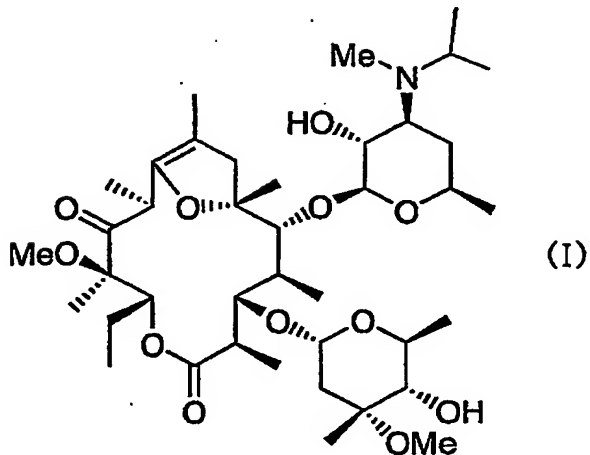
【化2】



で表される化合物の 1/2 フマル酸塩・X水和物。

【請求項3】 Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により回折角  $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $13.5^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いX線回折ピークを示す式 (I)

【化3】



で表される化合物の1/2フマル酸塩・無水和物を調湿することを特徴とする、Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により回折角  $2\theta = 7.1^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いX線回折ピークを示し、回折角  $2\theta = 13.5^\circ$  には強いX線回折ピークを示さない、式 (I) で表される化合物の1/2フマル酸塩・X水和物の製造方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はエリスロマイシン誘導体の1/2フマル酸塩の無水和物及びX水和物、並びに該X水和物の製造方法に関する。

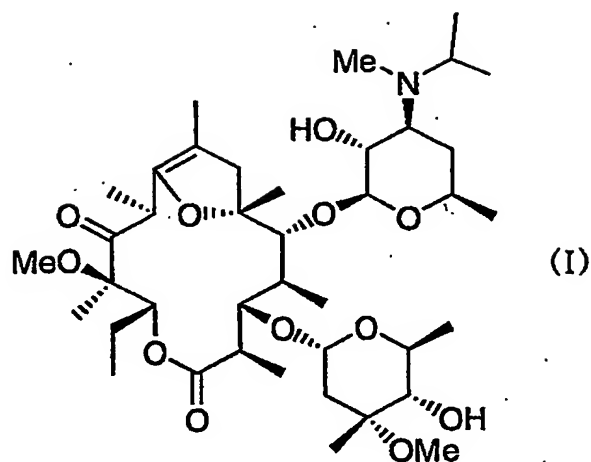
【0002】

【従来の技術】

式 (I)

【0003】

【化4】



【0004】

で表される化合物（N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール）は、特開平6-56873号公報（WO93/24509号公報）、特開平9-100291号公報（WO97/06177号公報）などに記載されており、消化管運動促進作用を有することが知られている。

この化合物の製造方法は、特開平9-100291号公報、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ（Bioorg. & Med. Chem. Lett.）4巻、11号、1347ページ、1994年などに記載されている。

【0005】

式（I）で表される化合物のフマル酸塩の結晶としては、従来A形結晶（以下、A形結晶と称する。）、C形結晶（以下、C形結晶と称する。）、D形結晶（以下、D形結晶と称する。）が知られている。A形結晶、C形結晶及びD形結晶は、いずれも特開平9-100291号公報に記載されており、該公報記載の方法によって得ることができる。

【0006】

A形結晶は式（I）で表される化合物のフマル酸塩をアルコール系の溶媒（例えば、メタノールとイソプロパノールとの混合溶媒等）で再結晶することにより得ることができ、式（I）で表される化合物とフマル酸塩のモル比は2：1であ

る。

C形結晶は、式(I)で表される化合物のフマル酸塩を酢酸エチルで処理することにより得ることができ、式(I)で表される化合物とフマル酸塩のモル比は1:1である。

D形結晶は、式(I)で表される化合物のフマル酸塩を酢酸エチルと水との混合溶媒で処理することにより得ることができ、式(I)で表される化合物とフマル酸塩のモル比は2:1である。

#### 【0007】

A形結晶、C形結晶、D形結晶のうち、D形結晶は他の結晶に比べて安定性の点で優れているなど医薬品あるいは医薬品原料として優れた品質を有していることが特開平9-100291号公報に記載されている。

#### 【0008】

##### 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、式(I)で表される化合物の結晶形につき、無水和物と水和物が存在するという報告は全くなかった。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

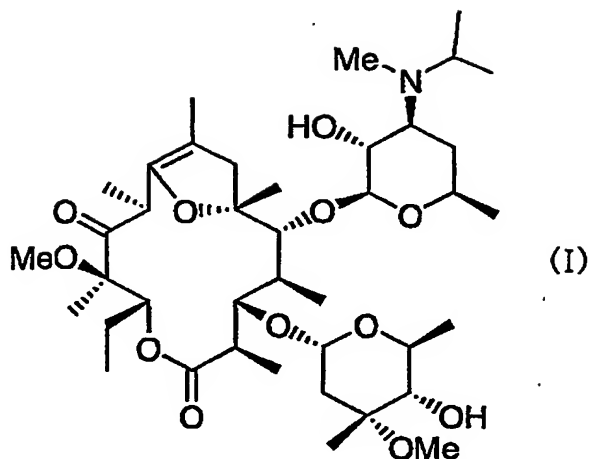
本発明者らは、上記化合物の結晶形につき鋭意研究を重ねた結果、D形結晶には無水和物と水和物が存在し、水和物が医薬品の原体としてより好ましい特性を有するということを見だし、この知見に基づき本発明を完成させた。

#### 【0010】

すなわち、本発明は、Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $13.5^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いX線回折ピークを示す式(I)

#### 【0011】

【化5】



【0012】

で表される化合物の1/2フマル酸塩・無水和物（以下、単にD形結晶・無水和物という）に関する。

【0013】

また、本発明は、Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および $14.2^\circ$ に強いX線回折ピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示さない、上記式(I)で表される化合物の1/2フマル酸塩・X水和物（以下、単にD形結晶・X水和物という）にも関する。

【0014】

また、本発明は、D形結晶・無水和物を調湿することを特徴とする、D形結晶・X水和物の製造方法にも関する。

【0015】

#### 【発明の実施の形態】

本発明のD形結晶・無水和物は、Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により、図1のような回折パターンを示す。図1から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $13.5^\circ$ および $14.2^\circ$ に強いピークを示している。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.5^\circ$ 、 $14.2^\circ$ および $16.1^\circ$ に特徴的なピークを示している。このうち、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ の強いピークは、D形結晶・X水和物には見られない強いピークである。

また、本発明のD形結晶・X水和物は、Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により、図2のような回折パターンを示す。図2から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いピークを示しており、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$  には強いX線回折ピークを示していない（D形結晶・無水和物で見られる回折角 $2\theta = 13.5^\circ$  の強いピークが消失している）。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $15.7^\circ$  および  $16.7^\circ$  に特徴的なピークを示している。尚、本発明者らの分析によると、X水和物のXの値は $1/2$ であると推定されている。

ここで、上述のX線回折角は市販の各種機器を用いて測定可能であり、例えば粉末X線回折装置などの機器を用いて測定することができる。粉末X線回折の測定原理については、第十四改正日本薬局方解説書（2001年、廣川書店刊行）のB614～B619等に詳述されており、一般的に回折角 $\pm 0.2^\circ$  程度の誤差は許容される。

#### 【0016】

次に、本発明を具体的に説明する。

#### 【0017】

本発明のD形結晶・無水和物はC形結晶を酢酸エチルと水との混合溶媒で処理することにより得ることができ、具体的には、特開平9-100241号公報に記載の方法に従って、或いは後述の実施例に記載の方法に従って得ることができる。更に、D形結晶・X水和物を乾燥させ、D形結晶・無水和物に転移させることもできる。但し、このD形結晶・無水和物は吸湿性が高く、通常雰囲気下に放置しておくと大気中の水分を吸湿してその一部又は全部がD形結晶・X水和物に転移してしまうので、D形結晶・無水和物の保存にあたっては吸湿しない（D形結晶・X水和物に転移しない）条件下に保持しておく必要がある。

#### 【0018】

また、本発明のD形結晶・X水和物は、例えば、D形結晶・無水和物を原料とし、これを加湿蒸気室中に放置する、加湿蒸気を噴射する等、公知の方法を用いて調湿することにより製造することができる。具体的には、例えば、通気乾燥機や振動流動層装置などの市販の機器を用いて、D形結晶・無水和物を調湿するこ

とにより製造することができる。調湿時の雰囲気大気は、好ましくは不活性気体であり、例えば、空気、窒素、二酸化炭素、アルゴンなどが挙げられる。

#### 【0019】

D形結晶・無水和物からD形結晶・X水和物への転移ポイントは25℃で相対湿度30%RH～40%RHであり、D形結晶・X水和物からD形結晶・無水和物への転移ポイントは25℃で相対湿度30%RH～20%RHである。これらのいずれの転移も容易に起こり、少量の場合であれば10分以内の短い間に起こりうる。転移を確実なものとするために、D形結晶・無水和物は25℃で相対湿度20%RH以下、D形結晶・X水和物は25℃で相対湿度40%RH以上に保持することが好ましい。尚、上記のそれぞれの転移ポイントは、25℃よりも低い温度では低湿度側に、25℃よりも高い温度では高湿度側にシフトする傾向にある。

#### 【0020】

D形結晶・無水和物がD形結晶・X水和物になることにより、残留溶媒（酢酸エチル）量が減少する。また、D形結晶・X水和物はそれ以上吸湿しないという利点を有し、更にD形結晶・無水和物よりも安定であり、これらのことからD形結晶・X水和物は医薬品原体として特に有用である。D形結晶・無水和物はこのD形結晶・X水和物の合成原料又は合成中間体として有用である。

#### 【0021】

##### 【実施例】

以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこの実施例により何ら制限されるものではない。以下の実施例においては、NMRスペクトルは核磁気共鳴装置 JNM-ECP500SS（日本電子株式会社製）を用いて測定し、結果は特徴的なピークのみ示した。粉末X線回折スペクトルは粉末X線回折装置 RINT-1100（株式会社リガク製）を用いて測定した。尚、出発物質である後述のジヒドロキシ体（化合物1）は、特開平9-100241号公報に記載の方法に従って、或いはそれを応用して製造することができる。

#### 【0022】

【実施例1】 N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキシソ

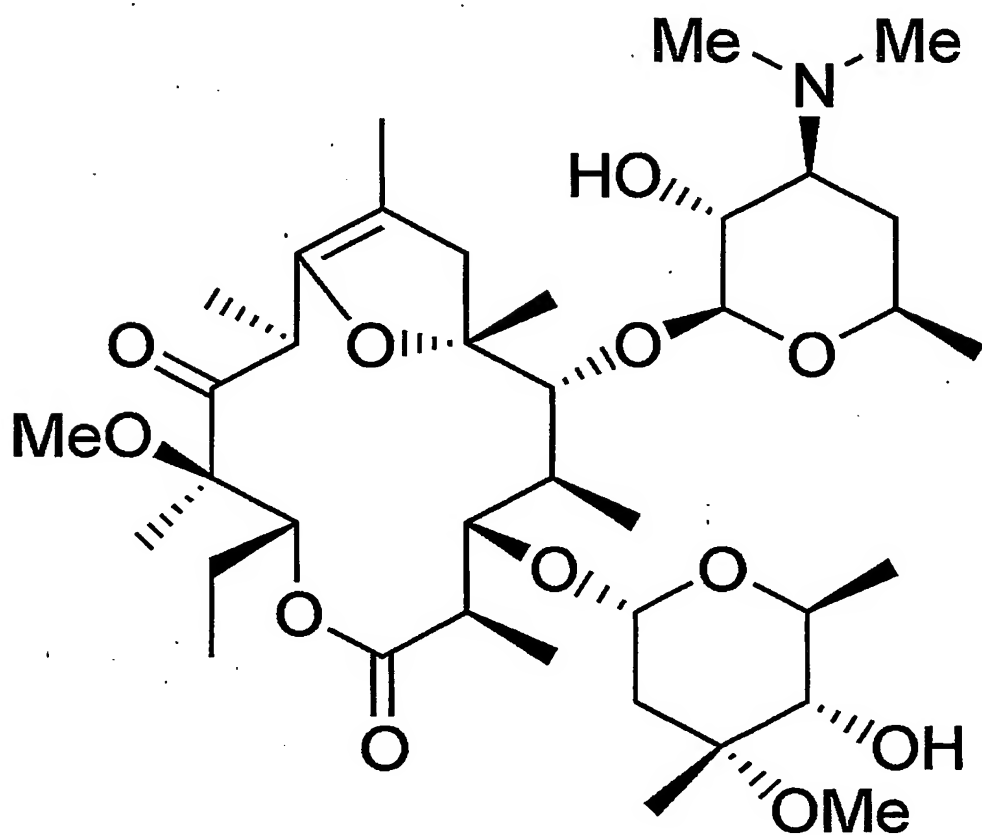
ー 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミアセタールの 1/2 フ  
マル酸塩の D 形結晶・無水和物 (D 形結晶・無水和物) の製造例

(1) Z 体 (化合物 2) の合成

下式で表されるジヒドロキシ体 (化合物 1) (15 kg)、

【0023】

【化 6】



化合物 1

【0024】

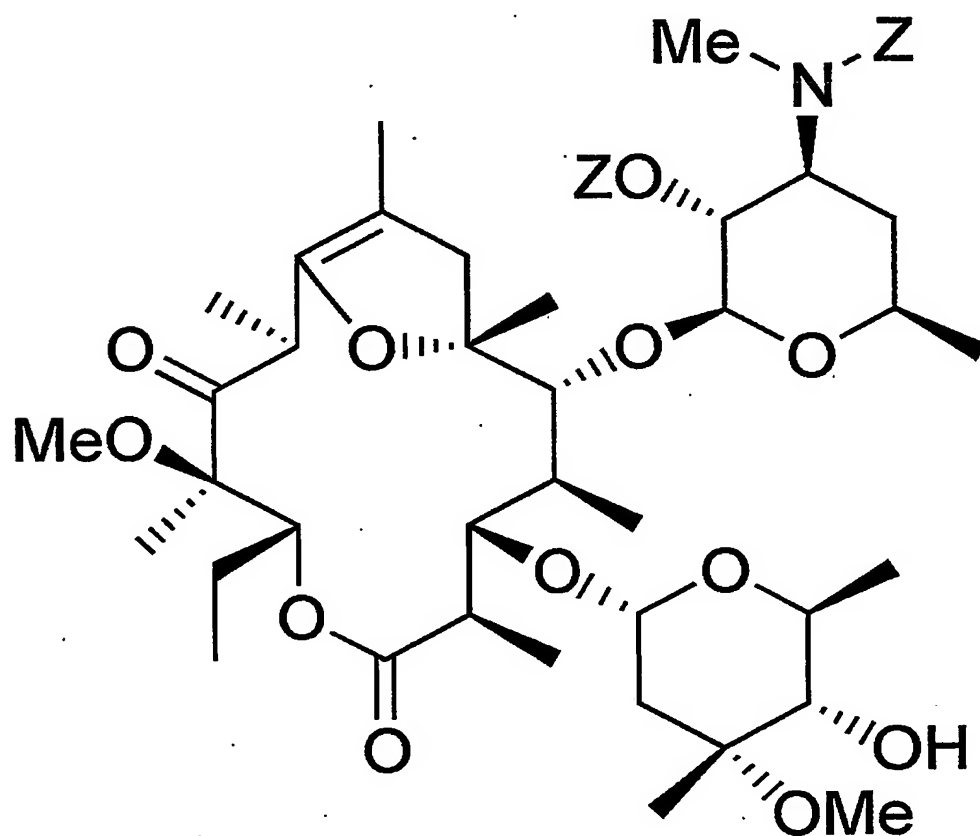
炭酸水素ナトリウム (12.1 kg) に酢酸エチル (67.7 kg) を加えた。

この混合液を 55℃ に加温後、ベンジルオキシカルボニルクロリド (7.0 kg)

）を加え 1 時間攪拌した。更にベンジルオキシカルボニルクロリド（31.6 kg）を加え 1 時間攪拌した後、28℃に冷却したところ、原料のジヒドロキシ体（化合物 1）及び反応中間体（化合物 1 にベンジルオキシカルボニル基が一つ導入された化合物）が完全に消失し、下式で表される Z 体（化合物 2）に変換された。

【0025】

【化 7】



## 化合物 2

【0026】

この液にピリジン（0.016 kg）を加え 0.5 時間攪拌した。ピリジン（0.016 kg）を加え 0.5 時間攪拌する操作をさらに 2 回繰り返した後、更にピリジン（5.6 kg）を加えた。この液に水（120.0 kg）を加え、攪

拌後、分液して水相を除去し、更に飽和食塩水（75.0 kg）を用い有機相を洗淨後、この有機相全体を減圧濃縮しオイル状のZ体（化合物2）を得た。

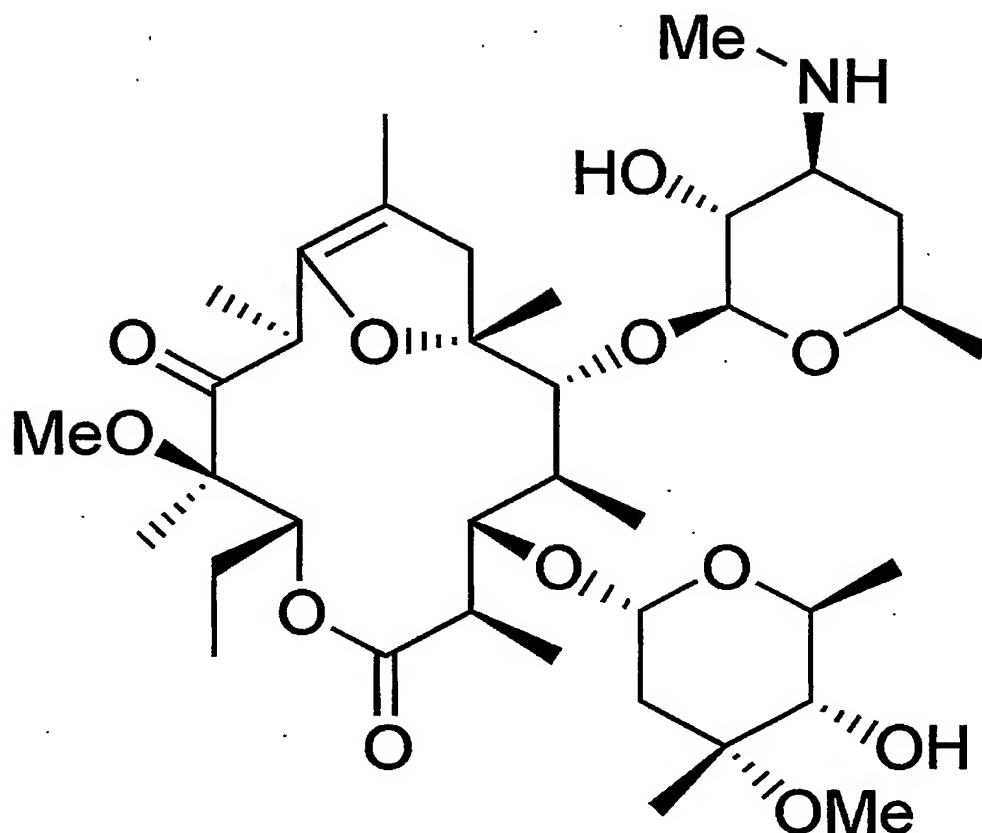
## 【0027】

## （2）モノメチル体（化合物3）の合成

上記（1）で得たZ体（化合物2）を単離精製することなしに、メタノール（59.3 kg）、10%パラジウム-炭素（4.0 kg）、炭酸水素ナトリウム（17.3 kg）を加え、水素雰囲気下（0.1 MPa～0.4 MPa）2時間、25℃から50℃で攪拌したところ、原料のZ体（化合物2）及び反応中間体（化合物2からベンジルオキシカルボニル基が一つ脱保護された化合物）が完全に消失し、下式で表されるモノメチル体（化合物3）に変換された。

## 【0028】

【化 8】



## 化合物 3

【0029】

パラジウム-炭素を濾過して除去した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（94.7 kg）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（52.5 kg）を加え、攪拌後、分液し水相を除去した。次いで飽和食塩水（52.5 kg）にて有機相を洗浄した後、この有機相を減圧濃縮し、オイル状のモノメチル体（化合物 3）を得た。

【0030】

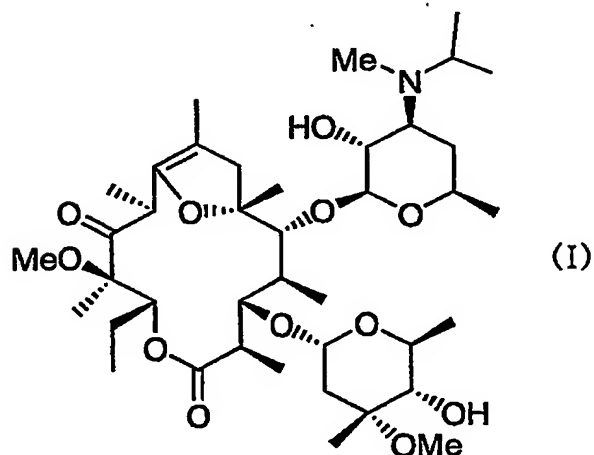
（3）N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの合成

上記（2）で得たモノメチル体（化合物 3）を単離精製することなしに、1,

3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (63.1 kg) に溶解し、トリエチルアミン (20.9 kg)、ヨウ化イソプロピル (31.5 kg) を加えて75℃にて、6時間加熱攪拌したところ、原料のモノメチル体 (化合物3) の96%が標記化合物に変換された。30℃以下に冷却後、酢酸エチル (88.0 kg)、25%アンモニア水 (3.8 kg) を加え、さらに水 (33.8 kg) を加え、攪拌後、分液して水相を除去した。水を加え、攪拌後、分液して水相を除去する操作をさらに2回実施した。この有機相を減圧濃縮することにより、下式 (I) で表される標題化合物を得た。

【0031】

【化9】



【0032】

(4) N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のA形結晶の合成

上記(3)で得たN-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールを単離精製することなしに、フマル酸 (1.2 kg)、イソプロパノール (117.8 kg) を加え、70℃まで加温し、20℃/時間で10℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標題化合物の結晶 (湿性末; 乾燥換算収率83.5%、HPLC法 面積百分率法による純度91.62%) を取得した。この湿性末にイソプロパノール (109.9 kg) を加え、72℃まで加温し、20℃/時間

で10℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標題化合物の結晶（湿性末；HPLC法 面積百分率法による純度98.58%）を取得した。

## 【0033】

（5）N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のA形結晶の精製

上記（4）で得たA形結晶を乾燥することなしに、メタノール（上記（4）で得た化合物の乾燥換算重量の2.5v/w）、イソプロパノール（上記（4）で得た化合物の乾燥換算重量の7.5v/w）を加え、60℃まで加温し、20℃/時間で0℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標題化合物の結晶（湿性末）を取得した。得られた結晶を乾燥することなしに、上記の操作をもう1度繰り返し、標記化合物の結晶（湿性末；HPLC法 面積百分率法による純度99.97%）を取得した。この湿性末を12時間真空乾燥して標記化合物の結晶（HPLC法 面積百分率法による純度99.93%）を取得した。

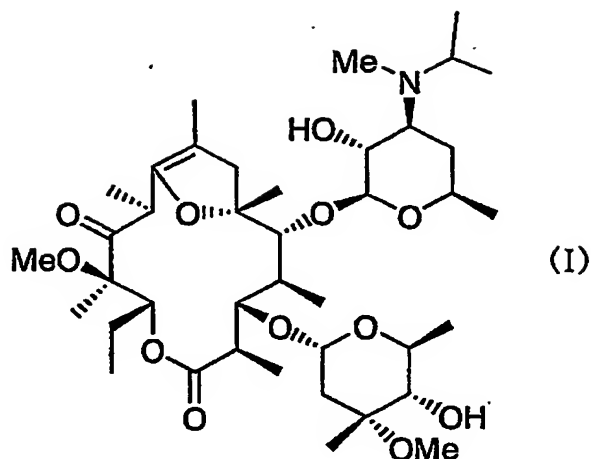
## 【0034】

（6）N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のD形結晶・無水和物（D形結晶・無水和物）の取得

上記（5）で得たA形結晶（10.9kg）を酢酸エチル（78.7kg）、メタノール（6.9kg）に溶解後、減圧濃縮乾固した。この濃縮乾固物に酢酸エチル（81.6kg）加え25℃で2時間攪拌して、同C形結晶を得た。このC形結晶に、2.2%の水（2.0kg）を添加した後、徐々に冷却した。続けて15℃まで冷却し、2.0時間攪拌した後、-10℃まで冷却した。次いで結晶を分離し、湿性のN-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のD形結晶（12.4kg）を得た。この湿性のD形結晶を減圧下、品温が25℃になるまで乾燥した後、60℃で3時間乾燥し、下式（I）で表される標題化合物（10.1kg）を得た。

## 【0035】

【化10】



【0036】

得られたD形結晶・無水和物の、Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折パターンを示した結果の一例を図1に示す。図1から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $13.5^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いピークを示していた。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.5^\circ$ 、 $14.2^\circ$  および  $16.1^\circ$  に特徴的なピークを示していた。このうち、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$  の強いピークは、後述のD形結晶・X水和物には見られない強いピークであった。

【0037】

融点：199.2℃

 $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -Acetone, ppm) :

5.6 (1H, dd)、4.9 (1H, d)、4.6 (1H, d)、4.1 (1H, m)、3.4 (3H, s)、3.2~3.3 (2H, m)、3.0 (5H, m)、2.4~2.7 (6H, m)、1.1 (6H, m)、0.9 (3H, t)

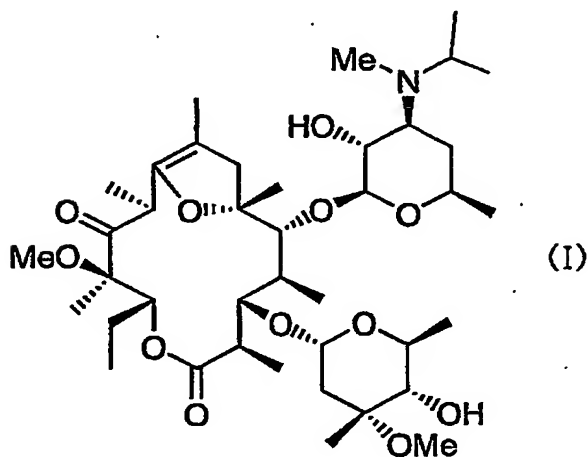
【0038】

〔実施例2〕 D形結晶・無水和物を調湿することによるN-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のD形結晶・X水和物（D形結晶・X水和物）の製造例

実施例1の(6)で製造したD形結晶・無水和物(5.0kg)を通気乾燥機(日本乾燥機株式会社製)に入れ、調湿を行った。この装置に18~20℃、55~68%RHの調湿空気を30m<sup>3</sup>/minの量で1時間給気した。その結果、下式(I)で表される標題化合物(水分量:2.4%)を4.9kg取得した。

【0039】

【化11】



【0040】

得られたD形結晶・X水和物の、Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折パターンを示した結果の一例を図2に示す。図2から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および $14.2^\circ$ に強いピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示していなかった(前述のD形結晶・無水和物で見られる回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ の強いピークが消失していた)。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $15.7^\circ$ および $16.7^\circ$ に特徴的なピークを示していた。また、X水和物のXの値は1/2であると推定された。

【0041】

融点: 200.1℃

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-Acetone, ppm):

5.6 (1H, dd)、4.9 (1H, d)、4.6 (1H, d)、4.1 (1H, m)、3.4 (3H, s)、3.2~3.3 (2H, m)、3.0 (5H, m)、2.4~2.7 (6H, m)、1.1 (6H, m)、0.9 (3H, t)

## 【 0 0 4 2 】

## 〔実施例 3〕

実施例 1 に記載の方法に準じて製造した D 形結晶・無水和物 1 0 0 m g を用い、2 5℃で相対湿度 0 % R H から 9 0 % R H に上げ D 形結晶・無水和物を D 形結晶・X 水和物に転移させ、9 0 % R H から 0 % R H に下げ D 形結晶・X 水和物を D 形結晶・無水和物に転移させ、それぞれ水分吸着等温線を調べた。尚、測定には動的水分吸着測定装置 D V S - 1 ( S u r f a c e M e a s u r e m e n t S y s t e m s 社製) を用い、湿度ポイントは 1 6 % R H ~ 4 4 % R H の範囲は 2 % R H 刻み、それ以外の範囲は 1 0 % R H 刻みで、しきい値  $dt/ds < 0.002\%$ 、しきい時間 = 3 時間の条件にて測定を行った。

結果の一例を図 3 に示す。図 3 に示されるとおり、相対湿度 0 % R H から 9 0 % R H に上げた際に 3 0 % R H ~ 4 0 % R H にヒステシスループが観察され、相対湿度 9 0 % R H から 0 % R H に下げた際に 3 0 % R H ~ 2 0 % R H にヒステシスループが観察された。また、粉末 X 線回折による分析では、それぞれのヒステシスループの前後において、それぞれ結晶形が変化していることも確認された。従って、D 形結晶・無水和物から D 形結晶・X 水和物への転移ポイントは 2 5℃で相対湿度 3 0 % R H ~ 4 0 % R H であり、D 形結晶・X 水和物から D 形結晶・無水和物への転移ポイントは 2 5℃で相対湿度 3 0 % R H ~ 2 0 % R H であった。

尚、上記のそれぞれの転移ポイントは、2 5℃よりも低い温度では低湿度側に、2 5℃よりも高い温度では高湿度側にシフトする傾向にあった。

## 【 0 0 4 3 】

## 〔実施例 4〕

## (1) 4 0℃ - 1 カ月及び 6 0℃ - 1 カ月の加速試験

実施例 1 に記載の方法に準じて製造した D 形結晶・無水和物を 3 ロット準備し、シリカゲル入りデシケーターに保存し、減圧乾燥した。減圧乾燥後、相対湿度 0 % R H に調湿した空気をデシケーターに充填し、D 形結晶・無水和物の 4 0℃ - 1 カ月及び 6 0℃ - 1 カ月の加速試験を行った。また、同様に D 形結晶を、塩

化ナトリウム飽和水溶液で相対湿度を約75%RHに調湿したデシケーター中に保存し、D形結晶・X水和物の40℃-1カ月及び60℃-1カ月の加速試験を行った。得られた試料についてHPLC法により純度試験を行い、各々のピーク面積を自動分析法により測定し、面積百分率法により以下の式に従い分解物の割合を求めた。尚、HPLCカラムはYMC ODS AM303 (4.6×250mm)、移動相液はアセトニトリル：水=1：1溶液にPICB-8 (Low UV) 試薬を加えたもの、検出器として紫外吸光光度計 (260nm) 及びPDA (200～400nm) を用い、試料約20mgをアセトニトリル：水=1：1溶液で溶解し正確に25mLとした試料溶液を25μL測定に供した。

## 【0044】

分解物の割合 (%) = 分解物のピーク面積 × 100 / フマル酸及び対照溶液由来のピークを除くピーク面積の総和

## 【0045】

結果の一例を下記の表1に示す。何れの試験においても、D形結晶・X水和物はD形結晶・無水和物よりも安定であることが示された。

## 【0046】

【表1】

		ロット1	ロット2	ロット3
40℃-1カ月	無水和物	1.01	1.38	1.41
	X水和物	0.17	0.42	0.22
60℃-1カ月	無水和物	2.66	2.52	3.05
	X水和物	0.90	0.63	1.53

## 【0047】

## (2) 酸素置換40℃-2週間及び1カ月の加速試験

上記(1)と同様にD形結晶を、シリカゲル入りデシケーターに保存し、減圧乾燥した。減圧乾燥後、デシケーター内の空気を相対湿度0%RHに調湿した高純度酸素に置換し、D形結晶・無水和物の40℃-2週間及び1カ月の加速試験を行った。また、同様にD形結晶を、塩化ナトリウム飽和水溶液で相対湿度を約75%RHに調湿したデシケーター中に保存し、デシケーター内の空気を相対湿度75%RHに調湿した高純度酸素に置換し、D形結晶・X水和物の40℃-2

週間及び1カ月の加速試験を行った。得られた試料について、上記(1)と同様に分析を行った。

結果の一例を下記の表2に示す。この試験においても、D形結晶・X水和物はD形結晶・無水和物よりも安定であることが示された。

【0048】

【表2】

		ロット1	ロット2	ロット3
酸素置換 40°C-2週間	無水和物	1.01	1.00	1.32
	X水和物	0.17	0.05	0.18
酸素置換 40°C-1カ月	無水和物	3.12	3.39	3.96
	X水和物	0.66	0.72	0.93

【0049】

【発明の効果】

本発明のD形結晶・X水和物は残留溶媒が少なく、化合物としてもより安定であり、医薬品原体として特に有用である。本発明のD形結晶・無水和物は、このD形結晶・X水和物の合成原料又は合成中間体として有用である。また、本発明のD形結晶・無水和物を調湿してD形結晶・X水和物を製造する方法は、安定した品質のD形結晶・X水和物を提供することが可能な、低コストで且つ簡便な製造方法である。

【図面の簡単な説明】

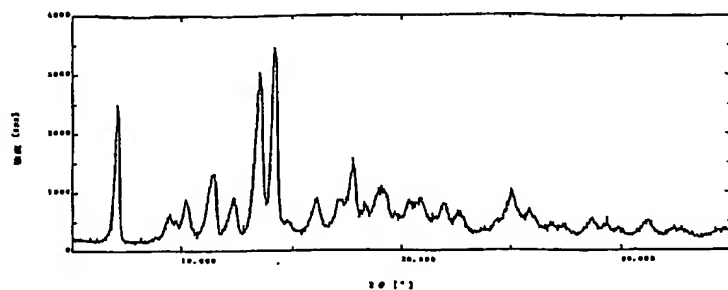
【図1】 D形結晶・無水和物の粉末X線回折パターンの一例を示す。

【図2】 D形結晶・X水和物の粉末X線回折パターンの一例を示す。

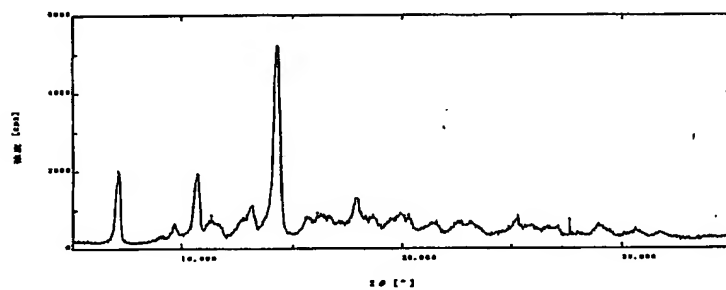
【図3】 D形結晶・無水和物とD形結晶・X水和物との水分吸着等温線を調べた結果の一例を示す。

【書類名】 図面

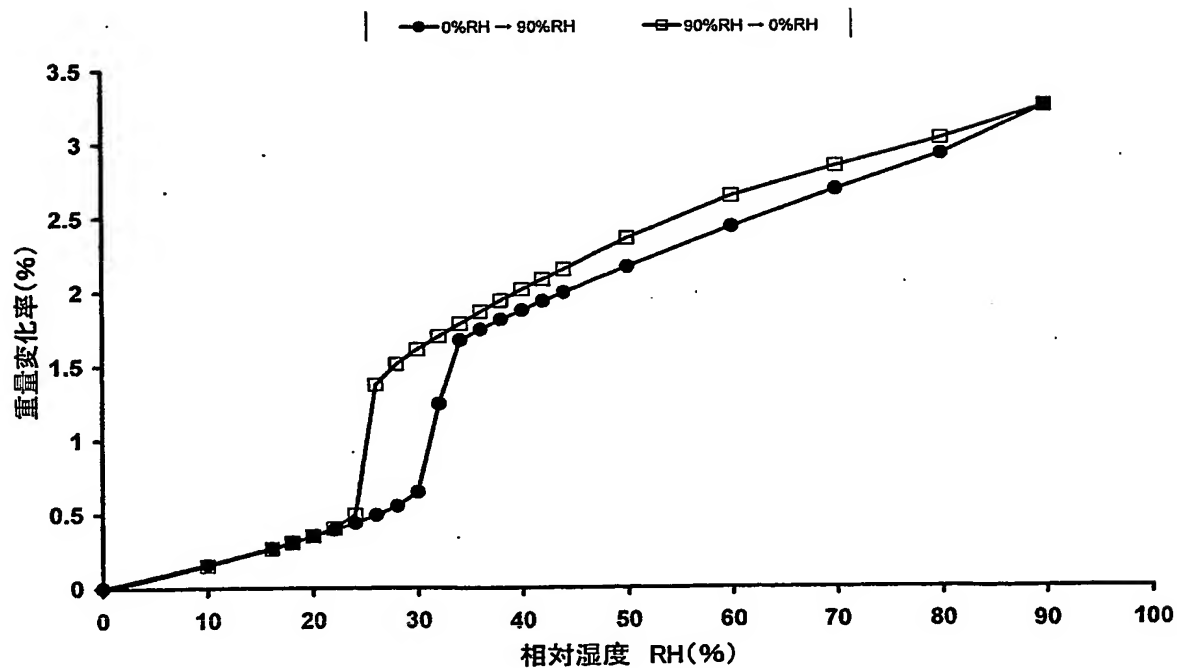
【図1】



【図2】



【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩・無水和物及びX水和物、並びに該X水和物の製造方法を提供する。

【解決手段】 Cu-K $\alpha$ 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 $13.5^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いX線回折ピークを示すN-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩・無水和物、及び同じく回折角 $2\theta = 7.1^\circ$  および  $14.2^\circ$  に強いX線回折ピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$  には強いX線回折ピークを示さない、同X水和物、並びに該無水和物を調湿することを特徴とする同X水和物の製造方法。該X水和物は同無水和物よりも安定であり、医薬原体としてより好ましいものである。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003311]

1. 変更年月日 1990年 9月 5日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都北区浮間5丁目5番1号  
氏 名 中外製薬株式会社